

氏 名 こんどう こうき
 権藤 公樹

学 位 の 種 類 博士（医学）

報 告 番 号 甲第 1604 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学 位 論 文 題 目

Association Between Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure and
Cardiovascular Events in Hypertensive Patients After Successful
Percutaneous Coronary Intervention

（高血圧患者における経皮的冠動脈形成術成功後の心血管イベントと血圧
変動の関連性）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	朔 啓二郎
（副査）	福岡大学	教授	出石 宗仁
	福岡大学	教授	浦田 秀則
	福岡大学	准教授	上原 明

博士学位申請論文内容の要旨

博士学位申請論文名

Association between visit-to-visit variability in blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients after successful percutaneous coronary intervention

(日本語訳)

経皮的冠動脈形成術成功後の高血圧患者における心血管イベントと血圧変動の関連

博士学位申請論文キーワード

visit-to-visit variability in blood pressure	percutaneous coronary intervention
major adverse cardiovascular events	myocardial infarction

博士学位申請者氏名

権藤 公樹

(平成 年 月 日提出)

【背景と目的】

高血圧は、心血管イベント発症において主要なリスクファクターである。近年、受診時血圧変動性(visit-to-visit variability in blood pressure: VVV in BP)が血圧値とは独立して心血管イベント、脳卒中、死亡率の予測因子であるとの報告を散見する。2014年Hypertension誌に報告されたシステマティックレビュー、メタ解析からも、心血管イベント、脳卒中、心不全、心疾患死亡率、総死亡等にはVVV in BPの上昇が関連することが示された。VVV in BPの上昇は血管強度や自律神経機能に影響を与えることで心血管イベントのリスクを増大させる。一方、冠動脈疾患患者において、心拍数変動や自律神経失調は、心筋虚血のリスクを増大させる。同様の機序から、冠動脈疾患患者におけるVVV in BPが心血管イベントに関与する可能性がある。日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2014では、高血圧患者の一般的な降圧目標は140/80mmHgとされており、特に重大な冠動脈狭窄がなく、複数の冠危険因子を有する症例の降圧目標は130/80mmHg未満とされている。しかし、降圧することで拡張期の冠動脈灌流圧が減少し、心筋虚血を悪化させる(Jカーブ現象)場合もあり、この目標値設定には未だ議論の余地がある。加えて、冠動脈疾患を患者における血圧変動の目標値は明確な指標がない。つまり、心血管イベントの発症を予防するための血圧変動の管理は十分なエビデンスがあるわけではない。私たちは、経皮的冠動脈形成術(PCI)成功患者(冠動脈疾患を有する患者)におけるVVV in BPとその後の心血管イベントの関連について検討した。

【対象と方法】

福岡大学病院にて冠動脈形成術(PCI)を施行し、成功裏に終了した患者群で、確認造影検査までの間(追跡期間:6-9ヶ月)に最低でも4回、外来で血圧測定を行われた176人の高血圧患者を登録し、PCI施行時の病名により急性冠症候群(ACS群、n=50)と安定狭心症群(SAP群、n=126)の2群に分けた。主要心血管イベント(major adverse cardiac event:MACE)を心筋梗塞(MI)、標的病変再血行再建(target lesion revascularization:TLR)、総死亡として解析を行った。心筋梗塞(MI)はST上昇型MI、非ST上昇型MIのどちらも含み、明らかな虚血性心電図変化を有する場合、心原性酵素が上昇する(簡易型トロポニンT陽性、CKが基準値の2倍以上、CK-MBが基準値の上限を超える)ことを満たすものとした。TLRは狭心症兆候があり、心筋虚血の証明がなされた50%以上の狭窄を有する患者に対して施行された。総死亡は追跡期間中のあらゆる原因の死亡とした。PCIは造影上50%以上の狭窄を有し、胸部症状があるか、もしくは非侵襲検査(トレッドミル負荷心電図、心筋シンチ)による虚血の証明が得られた症例において行われており、PCI(BMS:bare-metal stentもしくはDES:drug-eluting stentの使用)、バルーン拡張術(POBA)の選択は術者の判断によって決定された。血圧測定は外来に設置してある水銀血圧計にて2回の平均で測定しており、身長、体重、内服薬のデータも収集した。内服薬としてはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、カルシウム拮抗薬(CCB)、 β -遮断薬、スタチン、硝酸薬、経口血糖降下薬(OHA)、インスリンのデータを解析した。また、抗血小板剤に関しては、すべての患者がアスピリンに加えてチクロピジンもしくはクロピドグレルを通常通り調整され内服していた。観察期間中に4回測定した外来測定血圧[血圧変動:血圧の標準偏差(SD)、平均血圧、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)の最大血圧値、最小血圧値]を使用し調査を行った。

【結果】

すべての患者、ACS群SAP群の平均年齢は、各々 68 ± 12 、 68 ± 11 、 70 ± 11 歳であった。ACS群では、SAP群と比較してPCIの既往率が少なく、CCB、硝酸薬の使用が少なく、駆出率(EF)が低く、 β ブロッカーの使用が多かった。PCIの方法は、ACS群とSAP群の方法は有意に異なっており、ACS群ではBMSの使用が多く、大きいサイズのスtentを使用していた。冠危険因子(BMI、DL、DM、喫煙、eGFR)の有無は、群間に有意差はなかった。臨床経過について、全患者、ACS群、SAP群においてMACEはそれぞれ19人、7人、12人であり、群間での有意差はなかった。

VVV in BP に関して ACS 群は SAP 群と比較し平均 SBP、最大 SBP、最小 SBP が有意に低値であった。さらに、ACS 群と SAP 群それぞれの MACE について血圧変動パラメータの解析を行ったところ、ACS 群において VVV of SBP と最大 SBP は MI 発症患者にて高値であり、その他の血圧変動パラメータで有意差はなかった。

【結論】

ACS に対して PCI を施行した患者では、追跡中の VVP in SBP や最大 SBP がその後の MI 発症に関与する可能性が示唆された。

福岡大学医学研究科先端医療科学系

権藤 公樹

主査 朔 啓二郎

副査 出石 宗仁、浦田 秀則、上原 明

審査の結果と要旨

本論文は、PCI 後の外来受診時血圧変動性が心血管疾患の予後に影響をおよぼすかに注目し、研究を行った。PCI 後、外来受診で血圧測定を行い、MACE と各パラメータの関連性を検討し、ACS 群追跡中の患者で、MI 発症において収縮期血圧変動と最大収縮期血圧が有意に高いことを認めた。収縮期血圧変動性は、アテローム性動脈硬化を促進し、血栓反応を誘導する。申請者は、PCI 後の患者の外来での最大収縮期血圧や収縮期血圧変動性は心筋梗塞既往患者の MI 発症のリスクを増加させる可能性を報告した。

1. 斬新さ

これまでの研究において、外来受診毎の血圧変動性と心血管イベントや死亡率との関連は報告されているが、PCI 後の患者における血圧変動性とイベントの関連については十分な検討がなされていなかった。本研究では、当院で冠動脈形成術を施行した患者での外来受診毎の血圧変動が心血管イベント、死亡率と関連しているか検討した。そこで、ASC に対して PCI を施行した患者において、追跡中の血圧変動性や最大収縮期血圧が MI 発症に関連することを示した。PCI 後の患者を標的に検討した点に斬新さがある。

2. 重要性

高齢化がますます加速する昨今、血圧を適正にコントロールすることは予防医学の観点からも重要である。その中で、高血圧を 1 点で捉えるのではなく、変動として評価し、治療を行うことは今後の高血圧治療において重要であると考えられる。外来時血圧変動性と心血管性疾患や死亡率との関連性はすでに報告されている。本研究は、PCI 後の患者の外来時収縮期血圧変動性や最大収縮期血圧と MI 発症の関連を示した。この結果を臨床の場で生かすことで、冠動脈疾患を有する患者の MI 発症の予防につながる可能性を示唆した点が重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究で行った外来血圧測定による血圧変動性の評価は世界的に標準化されたものであり、評価項目についても標準的なもので十分な正確性がある。統計は、一般的に認められた分析・解析法を用いた。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会 (#014-12-06) で承認された。また、本論文はすでに Journal of Clinical Medicine Research に掲載さ

れている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現されている。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、心筋梗塞に対する冠動脈形成術後の患者における外来時収縮期血圧変動、最大収縮期血圧と心筋梗塞発症の関連を明示している。

5. 主な質疑応答

Q1: MI は最終的に血栓が関与するとのことであるが、ACS の既往のあるものとないものとは MI の発症の仕方が違ってくるのか？ VVV はどう影響しているのか？

A1: MI 発症自体には違いはないと思われるが、ACS に対する PCI を施行した患者の方がより VVV の影響を受けやすかった可能性が考えられた。VVV の影響を捉える因子としては、今回の研究においては症例数が少なく詳細な検討はできていない。しかし、多くの報告であるように VVV の上昇は血管炎等を惹起し、血栓傾向に傾くと言われており、今研究でも心筋梗塞発症患者は血栓によるものであったことから同様の機序が働いた可能性があると考えている。

Q2: 抗血小板剤の使用はどうなっているのか？

A2: 登録患者は全例において、経皮的冠動脈形成術のステント留置後として一般的な抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT ; アスピリン+チクロジピンもしくはクロピドグレル) が行われていることが追加された。

Q3: 血圧変動を起こす、どの因子がもっとも今回の血圧変動上昇に関与したのか？
心拍数を測る必要があったのではないかな？

A3: 血圧変動を起こす因子は、神経性因子や血管性因子など様々な因子が関与している。今回の研究では、患者背景のデータの中でグループ間に有意差が見られた因子が少なく、MI 発症との関連はなかった。患者背景において HR を含めた各種のデータをさらに詳細に集積することで血圧変動を起こす機序に関しても調査を実施したい。

Q4: 今論文で示されている、MI 発症における血圧パラメータの有意差は何との関連性を示すことになるのか？ ROC 曲線の評価は？

A4: MI 発症と ACS 群での血圧パラメータにおける ROC 曲線では、収縮期血圧変動で area under the curve (AUC) が 0.83、最大収縮期血圧では 0.83 であった。このことから血圧変動性と最大収縮期血圧が ACS 群の MI 発症に関連しているのではないかと考える。

Q5: 論文にも示されているが、n が少なすぎる。T 検定で有意差は出ているが SD が大きい印象がある。

A5: 今論文の重大な limitation であり、今後も長期的に対象患者を追跡することで、血圧変動性と冠動脈硬化の関連についての臨床における問題点の関連を検討していく必要がある。ステント第 2 世代、第 3 世代が出てきて、その後の心イベントが著しく低下していること等が説明された。

Q6: 血圧の測定方法は適切であるか？医師が、水銀柱を使って測定したのか？

A6: 血圧測定方法は高血圧ガイドラインにも示されているように、外来にて座位での安静後に水銀血圧計を用いて 2 度の測定を行い、その平均値を使用している。

Q7: 関連性を示すメカニズムについてはっきりさせる必要があるのではないか？

A7: 今研究では有意差のあった項目における症例が少ないことでどの因子が発症に関連したのかを明確に示すことができなかった。しかし、今後も症例数を増やすこと、長期に観察を続けることでより明確にすることが可能であると考え

Q8: MACE の数が少ないのであれば end point をもっと soft にして検討すればよかったのでは？新しい関連が見えてくるのではないか。

A8: end point の設定に関しては多くの報告で使用されている、心血管イベントとの関連性を決定する因子を使用している。二次評価項目として、ソフトなエンドポイント、例えば再入院率など、設定することが有用である可能性も考えられる。

Q9: 薬によって変動性を減少させるという報告は幾つかあると思うが、今研究においてはそういった検討はされているのか？臨床ではどのように活用してくべきなのか。

A9: 今研究では有意差のあった項目における症例が少ないことでどの因子が発症に関連したのかを明確に示すことができなかった。内服薬間の差はなかった。

Q10: ACS と SAP を分けた目的は？

A10: そもそも ACS と SAP は病態が異なっているため、2 つに分けることで両群間における因子の違いを明確にし、VVV における MACE への影響を確認することを目的としたことが追加された。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。また、今後の検討に関するアドバイスもあった。本研究は対象患者数が少ないことが study limitation であり、探索的研究と位置づけられるが、今後、対象患者数を追加し検討する必要がある。また、血圧変動を起こす因子とされる神経因子や血管因子に関して心拍数、レニン・アンジオテンシン系、脈波(PWV)、

頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)などのデータを追加することで研究内容が深まると考える。
本論文は、ACS 後の PCI 施行患者において、収縮期血圧変動性、最大収縮期血圧が MI 発症の因子になる可能性を示唆した。イベント発症例が少ないが、独創性があり、今後の高血圧治療において、発展性や有益性があり、学位に値すると評価された。